

**IMMUNOMODULATING AGENT****Publication number:** RU2113222 (C1)**Publication date:** 1998-06-20**Inventor(s):** ABIDOV M T; KHOKHLOV A P**Applicant(s):** ZAKRYTOE AKTSIONERNOE OBSHCHE; NOJ MEDITSINY  
MEDIKOR**Classification:****- international:** **A61K31/145; A61K31/04; A61K31/13; A61K31/502; A61P37/02;  
A61K31/145; A61K31/04; A61K31/13; A61K31/502; A61P37/00;  
(IPC1-7): A61K31/04; A61K31/13****- European:****Application number:** RU19970115863 19970930**Priority number(s):** RU19970115863 19970930**Abstract of RU 2113222 (C1)**

**FIELD:** medicine, immunology. **SUBSTANCE:** method involves the use of 2-amino-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-1,4-dione sodium salt dihydrate as an immunomodulating agent. Administration of this agent to patient with weak cellular immunity response, for example, at the presence of malignant neoplasms causes activation of macrophages, interleukins and other acute-phase proteins. Preparation depresses macrophage activity for some hours at inflammatory processes but enhances microbiocide cell system simultaneously. Preparation does not cause allergic reactions and other adverse effects. **EFFECT:** enhanced effectiveness of immunomodulating agent. 4 tbla

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide



(19) RU<sup>(11)</sup> 2 113 222<sup>(13)</sup> C1  
(51) МПК<sup>6</sup> A 61 K 31/04, 31/13

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 97115863/14, 30.09.1997

(46) Дата публикации: 20.06.1998

(56) Ссылки: SU, 2076705, 10.04.97. EP, 0446662, A3, 15.01.92.

(71) Заявитель:

Закрытое акционерное общество "Центр  
современной медицины "Медикор"

(72) Изобретатель: Абидов М.Т.,  
Хохлов А.П.

(73) Патентообладатель:

Закрытое акционерное общество "Центр  
современной медицины "Медикор"

(54) ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЕ СРЕДСТВО

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно, к лекарственным средствам, воздействующим на иммунную систему. Сущность изобретения состоит в применении в качестве иммуномодулятора 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофалазин - 1,4-дион натрия соли дигидрата. Введение этого препарата (названного "Галавит") пациенту при слабой реакции клеточного иммунитета,

например, при наличии злокачественных новообразований вызывает активизацию макрофагов, интерлейкинов и других острофазных белков. При воспалительных процессах Галавит на несколько часов подавляет активность макрофагов, но одновременно усиливает микробицидную систему клеток. Препарат не вызывает аллергических реакций и других побочных явлений. (4 табл.)т

RU 2 113 222 C 1

RU 2 113 222 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 113 222** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>6</sup> **A 61 K 31/04, 31/13**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 97115863/14, 30.09.1997

(46) Date of publication: 20.06.1998

(71) Applicant:  
**Zakrytoe aktsionernoe obshchestvo "Tsentr  
sovremennoj meditsiny "Medikor"**

(72) Inventor: **Abidov M.T.,  
Khokhlov A.P.**

(73) Proprietor:  
**Zakrytoe aktsionernoe obshchestvo "Tsentr  
sovremennoj meditsiny "Medikor"**

(54) **IMMUNOMODULATING AGENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, immunology. SUBSTANCE:  
method involves the use of  
2-amino-1,2,3,4-tetrahydrophthalazine-1,4-dio  
ne sodium salt dihydrate as an  
immunomodulating agent. Administration of  
this agent to patient with weak cellular  
immunity response, for example, at the  
presence of malignant neoplasms causes

activation of macrophages, interleukins and  
other acute-phase proteins. Preparation  
depresses macrophage activity for some hours  
at inflammatory processes but enhances  
microbiocide cell system simultaneously.  
Preparation does not cause allergic  
reactions and other adverse effects. EFFECT:  
enhanced effectiveness of immunomodulating  
agent. 4 tbl

RU 2 113 222 C1

RU 2 113 222 C1

Изобретение относится к медицине, а именно к лекарственным средствам, воздействующим на иммунную систему.

Известно иммуномодулирующее средство "натрия нуклеат" (Natrii nucleinas) - натриевая соль нуклеиновой кислоты, представляющая собой белый или слегка желтоватый порошок, легко растворимый в воде с образованием опалесцирующих растворов, обладающая способностью стимулировать миграцию и кооперацию Т- и В-лимфоцитов, повышать фагоцитарную активность макрофагов и активность факторов неспецифической резистентности (см., например, М.Д. Машковский. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1985, т. 2, с. 172).

Однако инъектирование этого средства болезненно и это вызывает необходимость предварительного введения пациентам обезболивающих препаратов, что не всегда показано.

Наиболее близким аналогом является (-)-2,3,5,6-тетрагидро-6-фенилимидазо-2,1-b)-т-иазола гидрохлорид, представляющий собой белый аморфный или кристаллический, легко растворимый в воде порошок, названный "Левамизол".

Этот препарат способствует восстановлению измененных функций Т-лимфоцитов и фагоцитов и может регулировать клеточные механизмы иммунологической системы. При этом вследствие избирательной стимуляции регуляторной функции Т-лимфоцитов Левамизол может выполнять функции иммуномодулятора, способного усилить слабую реакцию клеточного иммунитета, ослаблять сильную и не действовать при нормальной реакции (см., например, М.Д. Машковский. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1985, т. 2, с. 169 - 171).

Однако при применении этого препарата из-за передозировки возможно не иммуностимулирующее, а иммунодепрессивное действие. Кроме того, препарат может вызывать различные побочные явления: головную боль, нарушение сна, аллергические кожные реакции и др.

Известно применение солей тринитрофталиевой кислоты, например гидразида тринитрофталиевой кислоты в щелочной среде в качестве хемилюминесцептора (см., например, З. Хольцбехер и др. Органические реагенты в неорганическом анализе. М.: Мир, 1979, с. 107).

Сущность изобретения состоит в применении натриевой соли тринитрофталиевой кислоты, например 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4-дион натриевой соли дигидрата в качестве иммуномодулятора.

Химическая формула этого препарата может быть записана в виде  $C_8H_6N_3NaO_2 \cdot 2H_2O$  или  $C_8H_6N_3NaO_2$  - безводный.

Препарат представляет собой светло-желтый, легко растворимый в воде кристаллический порошок, названный "Галавит" (Galavitum).

Получают препарат путем нагрева на водяной бане смеси 2-нитрофтальгидазида и раствора NaOH в дистиллированной воде в

присутствии катализатора, например никель-алюминиевого сплава.

Проведенные исследования показали, что введение пациенту в качестве лекарственного препарата натриевой соли тринитрофталиевой кислоты, например 2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазина-1,4-диона натриевой соли дигидрата, при слабой реакции клеточного иммунитета, например при наличии злокачественных новообразований, вызывает активизацию макрофагов, которая проявляется выбросом или TNF (фактора некроза опухолей), интерлейкинов и других острофазных белков. Одновременно также специфически реагируют на эти соли Т-лимфоциты.

При воспалительных процессах этот препарат избирательно на короткое время (6 - 8 ч) подавляет активность макрофагов и тем самым снижает уровень TNF и острофазных белков, что приводит к сглаживанию симптомов интоксикации. Одновременно происходит активизация супероксидобразующей функции и фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов, усиливая этим микробицидную систему клеток и купируя воспалительный процесс.

Эти результаты подтверждены инструментальными лабораторными обследованиями пациентов, например путем проведения анализа крови при проверке иммунологических показателей лейкоцитарной и лимфоцитарной систем.

Введенный препарат практически выводится из организма с мочой и выдыхаемым воздухом за 20 - 40 мин, при этом его применение в широком диапазоне дозировок (10 - 1000 мг) не вызывает аллергических реакций и других побочных явлений.

Изобретение подтверждается примерами.

Пример 1. Больной Е., 64 года.

Прооперирован в 1995 г. по поводу периферического рака левого легкого. Проведена лучевая терапия. Прогрессирующее ухудшение состояния.

С марта по июнь 1996 г. проведен курс внутримышечных инъекций галавита. Инъекции проводили 1 раз в сутки по 100 мг на 1 мл воды для инъекций. После 20 инъекций был сделан перерыв 30 сут, а затем после общего обследования пациента лечение было продолжено, причем инъектирование с прежней дозировкой проводили 1 раз в два дня.

Через 10 дней после начала инъектирования наблюдалось общее улучшение состояния.

Через 6 месяцев после проведения курса иммунокоррекции состояние удовлетворительное.

Результаты лабораторных обследований пациента приведены в табл. 1.

Пример 2. Больной В., 69 лет.

Обратился 12.03.95 г.

После проведенной два месяца назад аденомэктомии по поводу С-г предстательной железы жалобы на ухудшение состояния.

Назначен курс инъекций галавита: ежедневно по 100 мг на 1 мл воды для инъекций. После 15 инъекций перерыв 30 сут, затем лечение продолжено. Общее обследование до и в процессе лечения.

Через 2 недели после начала

инъектирования отмечено общее улучшение состояния пациента.

При контрольном обследовании в декабре 1996 г. состояние удовлетворительное, рецидивов не обнаружено.

Результаты лабораторных обследований приведены в табл. 2.

Пример 3. Больная А., 47 лет.

В ноябре 1994 г. обнаружено опухоль (4,5 x 5 x 3,5) см<sup>3</sup> левой молочной железы и увеличение лимфоузла в левой подмышечной впадине.

Маммография: диффузная фиброзно-кистозная мастопатия левой молочной железы.

Биопсия: обнаружены атипичные клетки.

Проведена иммунотерапия. Курс из 20 и 15 инъекций галавита с перерывом 30 сут. Дозировка препарата 500 - 100 мг на 5 - 2 мл воды для инъекций.

В январе 1995 г. опухоль уменьшилась до размеров (1,5 x 2 x 1,5) см<sup>3</sup>, при повторной биопсии атипичные клетки не обнаружены, подмышечные узлы не пальпируются.

Результаты лабораторных обследований больной приведены в табл. 3.

Пример 4. Больной М., 32 г.

Обратился в августе 1994 г.

Рожистое воспаление правой голени.

Температура 40,6°C, общая слабость.

Проведена иммунотерапия. Инъекции через сутки. Дозировка галавита по 250 мг на 5 мл воды для инъекций. На 3-и сутки отек и гиперемия голени исчезли, болей нет. Температура в норме. Инъектирование продолжено с дозировкой 100 мг на 2 мл воды для инъекций. После проведенного в течение 10 дней курса состояние пациента в норме.

Результаты лабораторного обследования пациента приведены в табл. 4.

Пример 5. Больной Н., 42 г.

Жалобы на спазматические боли в брюшной полости, тошноту, повышение температуры, головные боли, жидкий стул.

Перорально 1000 мг препарата в изотоническом растворе. Через 1,5 ч состояние улучшилось, значительное уменьшение болей наряду с прекращением диареи.

На следующий день все признаки интоксикации исчезли.

Фекальные культуры на бациллы дизентерии и сальмонеллы отрицательны.

### Формула изобретения:

Применение

2-амино-1,2,3,4-тетрагидрофталазин-1,4 дион натриевой соли дигидрата в качестве иммуномодулятора.

30

35

40

45

50

55

60

-4-

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1

Таблица I

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТА

Общий анализ крови

	<u>при поступлении</u>	<u>после инъекций</u>
Гемоглобин г/л	100,0	145,0
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,3	4,7
Цвет.пок.	0,85	1,0
Лейкоциты $\times 10^9/л$	3,5	5,5
Эозинофилы %	3,0	3,0
Нейтрофилы :		
палочкоядерные %	6,0	6,0
сегментоядерные %	71,0	72,3
Лимфоциты %	21,0	24,5
Моноциты %	4,5	6,0
СОЭ мм/ч	26,5	17,0

Биохимический анализ крови

Железо мг/дл	51,0	51,4
Глюкоза ммол/л	3,1	5,3
Мочевина мг/дл	44,1	44,1
Мочевая кислота мг/дл	6,2	8,4
Альбумин г/л	37,5	49,2
Белок г/л	80,1	82,9
Холестерин мг/дл	156,0	164,6
Триглицериды мг/дл	207	210
Билирубин (общий) мг/дл	0,3	0,5
Креатинин мг/дл	0,45	0,31
Щелочная фосфатаза и/л	210	214
Креатинкиназа и/л	34	33
Аспартатами- нотрансфераза и/л	36,0	29,0
Аланинамино- трансфераза и/л	85,0	65,0

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1

Таблица I (продолжение)

	<u>при поступлении</u>	<u>после инъекций</u>
Гамма-глутамил- трансфераза и/л	105,0	93,0
Лактатдегидро- геназа и/л	200,0	210,0
<u>Результаты исследования клеточного и гуморального иммунитета</u>		
Иммуноглобулин Аг/л	2,05	2,30
Иммуноглобулин М г/л	1,9	1,56
Иммуноглобулин G г/л	11,0	11,5
T -лимфоциты %	54,0	69
B -лимфоциты %	15,0	24,0
Фагоцитоз латекса %	42,0	80,0
TNF	15,5	22,0
T -хелперы %	26,5	31,0
T -супрессоры %	23,0	29,0

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1

Таблица 2

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТА

Общий анализ крови

	<u>при поступлении</u>	<u>после инъекций</u>
Гемоглобин г/л	120	120
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	5,0	5,2
Цвет.пок.	0,9	0,95
Лейкоциты $\times 10^9/л$	6,5	6,2
Эозинофилы %	4,0	3,8
Нейтрофилы :		
палочкоядерные %	6,5	5,5
сегментоядерные %	60,0	64,3
Лимфоциты %	12,0	12,5
Моноциты %	3,0	2,5
СОЭ мм/ч	35	17

Биохимический анализ крови

Железо мг/дл	116,4	122,5
Глюкоза ммол/л	5,0	5,4
Мочевина мг/дл	10,1	19,6
Мочевая кислота мг/дл	2,4	6,1
Альбумин г/л	41,0	56,1
Белок г/л	70,6	71,1
Холестерин мг/дл	200,1	190,4
Триглицериды мг/дл	151,1	130,0
Билирубин (общий) мг/дл	0,3	0,50
Креатинин мг/дл	0,45	0,34
Щелочная фосфатаза и/л	210	204
Креатинкиназа и/л	34	38
Аспартатами- нотрансфераза и/л	36,0	29,6
Аланинамино- трансфераза и/л	85,0	68,0

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1

Таблица 2 (продолжение)

	<u>при поступлении</u>	<u>после инъекций</u>
Гамма-глутамил- трансфераза и/л	105,0	95,0
Лактатдегидро- геназа и/л	200,0	212,0

Результаты исследования клеточного  
и гуморального иммунитета

Иммуноглобулин Аг/л	2,05	2,36
Иммуноглобулин М г/л	1,9	1,88
Иммуноглобулин G г/л	11,0	12,5
T -лимфоциты %	54,0	67
B -лимфоциты %	15,0	24,8
Фагоцитоз латекса %	42,0	82,0
TNF	15,5	20,0
T -хелперы %	26,5	31,8
T -супрессоры %	23,0	20,6

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТА

Общий анализ крови

	<u>при поступлении</u>	<u>после инъекций</u>
Гемоглобин г/л	120,0	145,0
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	6,0	6,9
Цвет.пок.	0,82	0,98
Лейкоциты $\times 10^9/л$	6,8	6,2
Эозинофилы %	4,2	3,8
Нейтрофилы :		
палочкоядерные %	6,6	5,5
сегментоядерные %	60,8	64,8
Лимфоциты %	12,6	12,5
Моноциты %	3,0	1,6
СОЭ мм/ч	10	7,0

Биохимический анализ крови

Железо мг/дл	126,4	128,5
Глюкоза ммол/л	6,0	5,9
Мочевина мг/дл	12,1	12,0
Мочевая кислота мг/дл	3,4	4,1
Альбумин г/л	44,0	56,6
Белок г/л	76,6	71,4
Холестерин мг/дл	208,1	200,4
Триглицериды мг/дл	151,4	189,8
Билирубин (общий) мг/дл	0,8	0,55
Креатинин мг/дл	0,95	0,80
Щелочная фосфатаза и/л	216,0	224,0
Креатинкиназа и/л	34,6	38,0
Аспартатами- нотрансфераза и/л	30,0	28,8
Аланинамино- трансфераза и/л	80,9	66,6

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1

Таблица 3 (продолжение)

	<u>при поступлении</u>	<u>после инъекций</u>
Гамма-глутамил- трансфераза и/л	95,0	95,2
Лактатдегидро- геназа и/л	209,0	210,6

Результаты исследования клеточного  
и гуморального иммунитета

Иммуноглобулин Аг/л	2,25	2,36
Иммуноглобулин М г/л	1,92	2,50
Иммуноглобулин G г/л	14,0	16,5
Т -лимфоциты %	58,6	60,1
В -лимфоциты %	25,0	24,8
Фагоцитоз латекса %	62,2	86,0
TNF	16,8	24,2
Т -хелперы %	20,5	28,0
Т -супрессоры %	18,0	20,6

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1

## РЕЗУЛЬТАТЫ ЛАБОРАТОРНЫХ ОБСЛЕДОВАНИЙ ПАЦИЕНТА

Общий анализ кровипри поступлениипосле инъекций

Гемоглобин г/л	135,0	125,0
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	4,9	5,0
Цвет.пок.	0,81	0,96
Лейкоциты $\times 10^9/л$	7,5	8,2
Эозинофилы %	4,6	3,8
Нейтрофилы :		
палочкоядерные %	8,5	5,0
сегментоядерные %	66,8	62,8
Лимфоциты %	14,6	12,0
Моноциты %	4,0	3,5
СОЭ мм/ч	7,0	6,0

Биохимический анализ крови

Железо мг/дл	128,4	132,6
Глюкоза ммол/л	6,0	7,5
Мочевина мг/дл	20,6	18,6
Мочевая кислота мг/дл	4,4	5,2
Альбумин г/л	40,2	46,4
Белок г/л	78,9	61,6
Холестерин мг/дл	228,6	227,0
Триглицериды мг/дл	184,1	160,0
Билирубин (общий) мг/дл	0,1	0,27
Креатинин мг/дл	0,15	0,54
Щелочная фосфатаза и/л	200,6	204,4
Креатинкиназа и/л	34,5	30,0
Аспартатами- нотрансфераза и/л	26,8	29,6
Аланинамино- трансфераза и/л	75,5	68,0

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1

Таблица 4 (продолжение)

	<u>при поступлении</u>	<u>после инъекций</u>
Гамма-глутамил- трансфераза и/л	100,0	98,0
Лактатдегидро- геназа и/л	209,0	212,9

Результаты исследования клеточного  
и гуморального иммунитета

Иммуноглобулин А: л	2,0	2,16
Иммуноглобулин М л/л	1,8	1,66
Иммуноглобулин G г/л	11,2	11,5
T -лимфоциты %	64,0	69,5
B -лимфоциты %	25,0	21,0
Фагоцитоз латекса %	52,0	70,0
TNF	-	-
T -хелперы %	26,5	32,8
T -супрессоры %	25,0	30,2

RU 2113222 C1

RU 2113222 C1